



(51) 国際特許分類6 A61K 45/00, 31/66, 31/40, 31/445, 31/415, 31/505, 31/53		A2	(11) 国際公開番号 WO00/10605
			(43) 国際公開日 2000年3月2日 (02.03.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04395			(74) 代理人 弁理士 谷 良隆(TANI, Yoshitaka) 〒541-0047 大阪府大阪市中央区淡路町2丁目1番13号 弘栄ビルディング3階 Osaka, (JP)
(22) 国際出願日 1999年8月12日 (12.08.99)			(81) 指定国 CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)
(30) 優先権データ 特願平10/251931	1998年8月20日 (20.08.98)	JP	添付公開書類 国際調査報告なし ; 報告書を受け取り次第公開される。
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号 Osaka, (JP)			
(72) 発明者 ; および			
(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 井上 順(INOUE, Jun)[JP/JP] 〒654-0101 兵庫県神戸市須磨区白川字不計1番地の6-603 Hyogo, (JP)			
和気光典(WAKI, Mitsunori)[JP/JP] 〒651-2227 兵庫県神戸市西区桜ヶ丘西町3丁目 19番地の14 Hyogo, (JP)			

(54)Title: PREVENTIVES OR REMEDIES FOR EYE CIRCULATORY FAILURE

(54)発明の名称 眼循環障害の予防または治療剤

(57) Abstract

To treat diseases caused by eye circulatory failure including glaucoma, there have been used various drugs, for example, steroid preparations for oral administration and eye drops containing sympathetic β -blocking agents. However, these drugs each suffers from some problem such as an insufficient effect or the occurrence of a side effect associated with the drug function. Preventives or remedies for diseases caused by eye circulatory failure characterized by comprising a chymase inhibitor which enable adequate prevention and treatment of these diseases while causing little side effect.

(57)要約

従来、緑内障を含む眼循環障害に起因する疾患の薬物療法としては、種々の薬物たとえばステロイド剤等の経口投与や交換神經β遮断剤等の点眼などがあるが、いずれも効果が充分でなかったり、それぞれの薬物の作用に応じた副作用が問題となっている。

本発明は眼循環障害による疾患の予防、治療にキマーゼ阻害剤を用いることを特徴とするものであり、副作用が少なく、該疾患の的確な予防、治療が可能である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スードン
AM	アルメニア	ES	エスコツチア	LI	セントラルアフリカ	SG	シングガーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SG	シングガーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	クロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	リゾン	SK	スロバキヤ
BB	バルバドス	GD	ガーナ	LT	リトアニア	SL	スリナマ
BBR	ベルギー	GE	ガレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BDF	ブルギジ・ファソ	GL	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GH	ガニア	MA	マロコ	TG	タジキード
BH	ブハラ	GN	ガニビア	MC	モロコ	TG	タジキード
BR	ブラジル	GW	ギニア	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BY	ブルガルシ	GR	ギニア・ビサオ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
CG	ブルガルシ	GT	グアテマラ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TT	トガリーメスタン
CCP	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	モルドバ	TR	トルコ
CGH	シンゴー	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダッド・トバゴ
CH	スマートジョアール	IL	イスラエル	MR	モルタニア	UA	ウクライナ
CM	ミエルーン	IN	インド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CN	中国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CGU	キューバ	JP	日本	NE	ニカラグア	UZ	ウズベキスタン
CY	キプロス	KE	ケニア	NL	ノルウェー	VI	ヴィクトリア
CZ	チェコ	KP	コスタリカ	NO	ノールウェー	YU	ユーゴスラビア
DK	デンマーク	KR	韓国	PL	ポーランド	ZA	南アフリカ共和国
				PT	ポルトガル	ZW	ジンバブエ
				RO	ルーマニア		

明細書

眼循環障害の予防または治療剤

技術分野

本発明は、眼内の血液循環や房水循環のような眼循環の障害に起因する疾患の予防または治療剤に関する。また、本発明はキマーゼ阻害剤の新規な用途を提供するものである。

背景技術

アンジオテンシンⅡが血圧の顕著な上昇を誘導すること、血管を収縮させること及び副腎からナトリウム保持ホルモンであるアルドステロンを遊離することは知られている。

このアンジオテンシンⅡは、さらに高血圧に関連した他の疾患〔例えば、心肥大（心拡張）、心筋梗塞、血管肥厚（血管平滑筋細胞の遊走若しくは増殖又は細胞外基質の増生）、糖尿病性又は非糖尿病性腎臓病（部分的には糸球体高血圧に起因）、及び動脈性アテローム患者の血管形成術又は血栓溶解治療後の血管再狭窄等〕の原因物質または危険因子となる可能性があると考えられている。アンジオテンシンⅡはアンジオテンシンⅠからアンジオテンシン変換酵素（ACE）によって生成されることから、既にACEが関与する経路（ACE経路）は治療上有用な多数の高血圧治療薬の標的となっている。

ところが近年、このACE経路以外に、セリンプロテアーゼの亜科であるヒトの心臓キマーゼ、肥満細胞キマーゼ及び皮膚キマーゼ等のキマーゼがアンジオテンシンⅠをアンジオテンシンⅡに開裂することが明らかにされた（J. Hypertension 2巻、277頁（1984年））。

ヒト・キマーゼは、アンジオテンシンⅡ産生に関してACEとは独立した経路を提供するため、ある種の高血圧及び鬱血性心不全の原因となる可能性が考えられ、さらにアンジオテンシンⅡを産生する以外に、コラゲナーゼを活性化して平滑筋細胞や内

皮細胞等の細胞遊走を促進する作用又はIL-1 β 等のサイトカインを活性化する作用があるため、臓器及び血管障害を伴う変性疾患の要因となる可能性も考えられている。血圧を下げることに加えて、臓器又は血管に対する上記障害を治療又は予防することは高血圧等の循環器系疾患の有用な治療であり、ヒト・キマーゼの酵素作用を阻害できる物質を投与することはこれらの疾患を軽減又は予防する有用な手段となり得ることが考えられている。

この概念から、例えばW093-25574、USP 5306824 や W096-4248などによりいくつかのキマーゼ阻害作用物質が報告されている。しかし、これまでキマーゼ阻害剤の眼循環に及ぼす影響についての報告は全くされていない。

眼循環障害による疾患は種々の要因により、また種々の要因が複雑に組合わさって発症すると考えられているが、その実態は充分には究明されてはいない。

眼循環障害による疾患としては、例えば網膜絡膜疾患（例えば網膜血管閉塞症、網膜静脈周囲炎、イールス（Eales）病、虚血性眼症候群および網膜細動脈瘤等の網膜血管異常、高血圧および腎疾患、並びに血液疾患による網膜症、糖尿病網膜症、網膜色素上皮症、網膜ジストロフィ、黄斑ジストロフィ、網膜絡膜萎縮、網膜絡膜症、黄斑変性、黄斑浮腫、網膜色素上皮剥離、網膜剥離、変性網膜分離症、網膜芽細胞種、網膜色素上皮腫瘍、視神経乳頭毛細血管腫等の腫瘍、虚血性視神経症等の視神経症、うっ血乳頭、乳頭浮腫等の乳頭腫脹等）および緑内障（例えば開放隅角緑内障、低眼圧緑内障、閉塞隅角緑内障等）等が挙げられる。現在、眼循環障害による疾患の薬物療法としては、ビタミンE製剤であるニコチン酸トコフェロール、ペントキシフィリン等の微小循環改善剤や種々のステロイド剤、抗プロstagランジン剤、消炎酵素製剤等の経口投与が行われているが、その効果が十分でなかったり、血圧降下や胃腸障害等の副作用が問題となっている。また、緑内障の治療法としては、ビロカルビンを代表とするコリン作動薬、エビネフリン、ジビペフリン等の交感神経作動薬、チモロール、ビンドロール、カルテオロール等の交感神経 β 遮断薬等の点眼等があるが、これら薬物のそれぞれの作用に応じた種々の副作用が問題となっている。

本発明は上記の問題を解決した眼循環障害に起因する疾患の予防または治療剤を提供することを目的とする。また、本発明は眼循環障害による疾患の予防または治療方

法を提供することを目的とする。本明細書において、眼循環とは、眼内の血液循環および房水循環をいう。

発明の開示

本発明者らは、眼循環障害の改善に優れた安全性の高い、眼循環障害に起因する疾患の予防または治療剤を開発すべく、鋭意研究を重ねた結果、キマーゼ阻害剤が眼循環障害を改善し、眼循環障害に起因する疾患の予防または治療効果を発揮することを見出し本発明を完成した。すなわち、本発明は

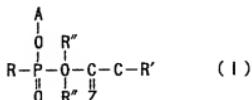
- (1) キマーゼ阻害剤を有効成分として含有してなる眼循環障害に起因する疾患の予防または治療剤、
- (2) キマーゼ阻害剤が、ヒト・キマーゼ阻害剤である前記(1)記載の予防または治療剤、
- (3) 眼局所投与の剤型である前記(1)記載の予防または治療剤、および
- (4) 眼循環障害に起因する疾患が網脈絡膜疾患および緑内障から選択される疾患である前記(1)または(2)に記載の予防または治療剤、

である。

本発明で使用することができるキマーゼ阻害剤には、セリンプロテアーゼに属するキマーゼの酵素活性を阻害するすべての物質が含まれ、特にヒト心臓キマーゼ、ヒト肥満細胞キマーゼ又はヒト皮膚キマーゼのヒト・キマーゼの作用を阻害する物質が好ましく用いられる。

キマーゼ阻害作用を有する物質としては例えばキモスタチン及び次のものが知られている。

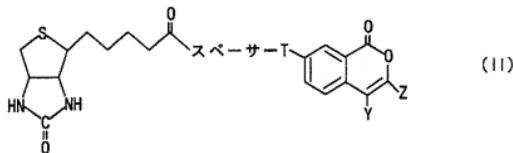
すなわち、USP 5314815には、セリンヒドラーーゼと式(I)



(式中、Rはアルキル又はアルコキシ基、Aはフェニル又はナフチル基、R'はフェニル又はアルキル基、R"は水素又はメチル基、ZはO, N, S, OH-NH₂のような電気的陰性基)で示されるホスフェート又はホスフェートとの付加体が記載されており、その式(I)で示される化合物の具体例として、

4-ニトロフェニルフェナシルメチルホスフェート、4-ニトロフェニル-4-ニトロフェナシルメチルホスフェート、4-ニトロフェニル-4-メチルフェナシルメチルホスフェート、4-ニトロフェニル-4-メトキシフェナシルメチルホスフェートおよび4-ニトロフェニル-4-クロロフェナシルメチルホスフェートが示されている。

USP 5306824 には、式(II)



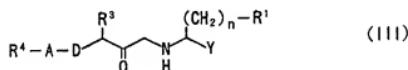
(式中、Zは、H, ハロゲン, C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フッ化アルキル, R¹で置換されたC₁₋₆アルキル, R¹で置換されたC₁₋₆フッ化アルキル, C₁₋₆アルコキシ, C₁₋₆フッ化アルコキシ, R¹で置換されたC₁₋₆アルコキシ, R¹で置換されたフッ化アルコキシ, フェニル基を有するC₁₋₆アルキル, フェニル基をもつC₁₋₆アルコキシ, R²で置換されたフェニル基を有するC₁₋₆アルキル, 2個のR²で置換されたフェニル基を有するC₁₋₆アルキル, R²で置換されたフェニル基を有するC₁₋₆アルコキシおよび2個のR²で置換されたフェニル基を有するC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選ばれたもので、R²はハロゲン, COOH, OH, CN, NO₂, NH₂, C₁₋₆アルキル, C₁₋₆アルコキシ, C₁₋₆アルキルアミン, C₁₋₆ジアルキルアミン, C₁₋₆アルキル-O-CO-, C₁₋₆アルキル-O-CO-NH-またはC₁₋₆アルキル-S-, R¹は、ハロゲン, COOH, OH, CN, NO₂, NH₂, C₁₋₆アルコキシ, C₁₋₆アルキルアミン, C₁₋₆ジアルキルアミン, C₁₋₆アルキル-O-CO-, C₁₋₆

アルキル-O-CO-NH-, C₁₋₆アルキル-S-又はトシリアルミノであり、スペーサーは、3-24オングストロームの長さの有機構造で、-CH₂-CH₂-, -CO-NH-, -NH-CO-, -CH₂-CO-, -CH₂-NH-, -NH-CH₂-および-C₆H₄-からなる群の少なくとも1つの結合を含み、Tは-NH-, -O-又は-S-であり、YはH、ハロゲン、トリフルオロメチル、メチル、OH及びメトキシからなる群から選ばれたもの。)で示される化合物、およびその具体例として、

7-ビオチニルアミノ-4-クロロ-3-(2-フェニルエトキシ)イソクマリンおよび

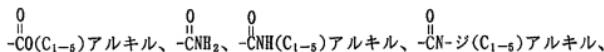
7-(6-ビオチニルアミノカブロイル)アミノ-4-クロロ-3-(2-フェニルエトキシ)イソクマリンが開示されている。

WO 93/25574 には、式(III)の化合物



[式中、nは1又は2; R¹は、フェニル、ナフチル、(C₃₋₇)シクロアルキル、不飽和複素環、又はベンゼン環と縮合した不飽和複素環; ここで前記不飽和複素環はピロリル、ピロニル、フリル、ジヒドロフリル、チエニル、ジヒドロチエニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、1,3,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,5-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1,2,4-トリアジニル、1,2,3-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,5-チアジアジニル、1,2,5-オキサチアジニルおよび1,2,6-オキサチアジニルから選択される; ここで前記ベンゼン環と縮合した不飽和複素環は、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナ

フェニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル及びベンゾオキサジニルから選択される；ここで前記のフェニル、ナフチル、不飽和複素環及びベンゼン環と縮合した不飽和複素環は、1から3個の置換基と随意置換されてよく、前記置換基はプロモ、クロロ、フルオロ、 (C_{1-5}) アルキル、 (C_{1-5}) アルコキシ、 (C_{1-5}) アルキルチオ、 (C_{1-5}) アルキルアミノ、 (C_{1-5}) アルキルスルホニル、 (C_{1-5}) ジアルキルアミノ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、



及びホルミルから独立して選択され；及びここで前記 (C_{3-7}) シクロアルキルは、1から3個の置換基と随意置換されてもよく、前記置換基はプロモ、クロロ、フルオロ、 (C_{1-5}) アルキル、 (C_{1-5}) アルキルチオ、 (C_{1-5}) アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル及びオキソ(=O)から独立して選択され；

R^3 は (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、 (C_{1-5}) アルコキシ (C_{1-2}) アルキル、 (C_{1-5}) アルキルチオ (C_{1-2}) アルキル、フェニル、不飽和複素環、フェニル (C_{1-2}) アルキル又は不飽和複素環 (C_{1-2}) アルキル；ここで前記不飽和複素環は R^1 について定義された通りである；ここで前記不飽和複素環 (C_{1-2}) アルキルは、一部分 R^1 について定義された不飽和複素環であり；ここで一部分定義された前記不飽和複素環の炭素原子の内の何れか1つは (C_{1-2}) アルキルと置換され；ここで (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル及び (C_{3-6}) シクロアルキルは1つ以上のフッ素原子と随意置換してよく；ここで前記のフェニル、不飽和複素環、フェニル (C_{1-2}) アルキル及び不饱和複素環 (C_{1-2}) アルキルの各々の環は1から3個の置換基と随意置換されてよく、前記置換基は、前記フェニルについての置換基として R^1 の定義で説明された官能性から独立して選択される；

R^4 は下記の群(a) – (d)に列挙された官能性から選択される；

a) ピペラジノ、ピペリジノ、ピロリジノ、3-アザビシクロ [3.1.0] -3-ヘキシル及びアゼチジノ、ここで前記ピペラジノの炭素原子の何れかは1又は2個の置換基として随意置換されてよく、前記置換基は、(C₁₋₅)アルキル、(C₁₋₅)アルコキシ(C₁₋₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₅)アルキルチオ(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₅)アルキルアミノ(C₁₋₃)アルキル及び(C₁₋₅)ジアルキルアミノ(C₁₋₃)アルキルから独立して選択され；ここで前記ピペラジノの位置4の窒素は、(C₁₋₅)アルキル、(C₁₋₅)アルコキシ(C₂₋₄)アルキル、ヒドロキシ(C₂₋₄)アルキル、アミノ(C₂₋₄)アルキル、(C₁₋₅)アルキルアミノ(C₂₋₄)アルキル、(C₁₋₅)ジアルキルアミノ(C₂₋₄)アルキル及び2,2,2-トリフルオロエチルと随意置換されてよく；ここで前記のピペリジノ、ピロリジノ、3-アザビシクロ [3.1.0] -3-ヘキシル及びアゼチジノの炭素原子はどれも、1又は2個の置換基と随意置換されてよく、前記置換基は、クロロ、プロモ、フルオロ、ヒドロキシ、(C₁₋₅)アルキル、アミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₅)アルキルアミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₅)ジアルキルアミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₅)アルコキシ(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₅)アルコキシ(C₁₋₃)アルキル、アミノ、(C₁₋₅)アルキルアミノ、(C₁₋₅)ジアルキルアミノ、(C₁₋₅)アルキルチオ、オキソ(=O)、不飽和複素環、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、4-オキソピペリジノ、4-ヒドロキシピペリジノ及びピペラジノから独立して選択され、ここで前記ピペラジノの位置4の窒素は、(C₁₋₅)アルキル、(C₁₋₅)アルコキシ(C₂₋₄)アルキル、ヒドロキシ(C₂₋₄)アルキル、アミノ(C₂₋₄)アルキル、(C₁₋₅)アルキルアミノ(C₂₋₄)アルキル、(C₁₋₅)ジアルキルアミノ(C₂₋₄)アルキル、又は2,2,2-トリフルオロエチルと随意置換してよく；ここで前記不飽和複素環はR¹で定義された通りであり；ここで前記不飽和複素環は、前記不飽和複素環の置換基に関してのR¹の定義において説明された官能性から独立して選択される1から3個の置換基と随意置換してよい；

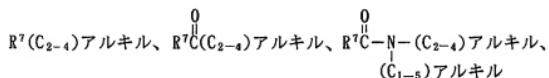
b) 4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-オキソチオモルホリノ又は1,1-ジオキソチオモルホリノ；ここで前記の4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1

—オキソチオモルホリノ及び1,1-ジオキソチオモルホリノの炭素原子の何れかは、1又は2個の置換基と随意置換されてよく、前記置換基は、(C₁₋₅)アルキル、(C₁₋₅)アルコキシ(C₁₋₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₅)アルキルチオ(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₅)アルキルアミノ(C₁₋₃)アルキル及び(C₁₋₅)ジアルキルアミノ(C₁₋₃)アルキルから独立して選択され；

c) (C₁₋₇)アルキル又は(C₃₋₇)シクロアルキル；ここで前記(C₃₋₇)シクロアルキルは、1又は3個の置換基と随意置換されてよく、ここで前記置換基は、ハロ、ヒドロキシ、(C₁₋₅)アルコキシ、(C₁₋₅)アルコキシ(C₁₋₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₅)アルキルチオ(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₅)アルキルアミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₅)ジアルキルアミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₅)アルコキシ(C₁₋₃)アルキルオキシ、アミノ、(C₁₋₅)アルキルアミノ、(C₁₋₅)ジアルキルアミノ、(C₁₋₅)アルキルチオ、アゼチジノ、ビロリジノ、ビペリジノ、ビペラジノ、4-(C₁₋₅)アルキルビペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、オキソチオモルホリノ、4-オキソビペリジノ、4-ヒドロキシビペリジノ及び不飽和複素環から独立して選択され、ここで前記不飽和複素環はR¹で定義された通りであり；ここで前記不飽和複素環は、前記不飽和複素環の置換基に関するR¹の定義において説明された官能性から独立して選択される1から3個の置換基と随意置換してよい；ここで前記(C₁₋₇)アルキルは、1から3個の置換基と随意置換してよく、ここで前記置換基は、ハロ、ヒドロキシ、(C₁₋₅)アルコキシ、(C₁₋₅)アルコキシ(C₁₋₃)アルキルオキシ、アミノ、(C₁₋₅)アルキルアミノ、(C₁₋₅)ジアルキルアミノ、(C₁₋₅)アルキルチオ、アゼチジノ、ビロリジノ、ビペリジノ、ビペラジノ、4-(N)-(C₁₋₅)アルキルビペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、オキソチオモルホリノ、ジオキソチオモルホリノ、4-オキソビペリジノ、4-ヒドロキシビペリジノ及び不飽和複素環から独立して選択され、ここで前記不飽和複素環はR¹で定義された通りであり；ここで前記不飽和複素環は、前記不飽和複素環の置換基に関するR¹の定義において説明された官能性から独立して選択される1から3個の置換

基と随意置換してよい；

d) (R^5E) 一、ここでEは酸素、 $-NH$ 又は $-N(C_{1-5})$ アルキルであり、ここで R^5 は (C_{1-5}) アルキル、2,2,2-トリフルオロエチル、



不飽和複素環 (C_{2-4}) アルキル、アミノ (C_{2-4}) アルキル、 (C_{1-5}) アルキルアミノ (C_{2-4}) アルキル、 (C_{1-5}) ジアルキルアミノ (C_{2-4}) アルキル、 (C_{1-5}) ジアルキルアミノ (C_{2-4}) アルキル、 (C_{1-5}) アルコキシ (C_{2-4}) アルキル又はヒドロキシ (C_{2-4}) アルキル；ここで不飽和複素環 (C_{2-4}) アルキルは R^1 で定義されたように不飽和複素環の部分であり、ここでそのように定義された前記不飽和複素環 (C_{2-4}) アルキルの前記不飽和複素環の部分のうちのリング原子の1つは (C_{2-4}) アルキルと置換され；ここで前記不飽和複素環 (C_{2-4}) アルキルは、リング原子の何れかについて前記不飽和複素環の置換基に関する R^1 の定義において説明された官能性から独立して選択される1から3個の置換基と随意置換してよい；

R^7 は、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、4-(N)- (C_{1-5}) アルキルピペラジノ、チオモルホリノ、オキソチオモルホリノ、ジオキソチオモルホリノ又はモルホリノであり；

Aはカルボニル又はスルホニルであり；

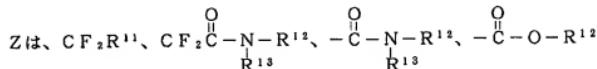
Dは NH 、 $N(C_{1-5})$ アルキル、 CH_2 、酸素、 $CH(OH)$ 、又は $CH-O-(C_{1-5})$ アルキルであり；

Xはプロリン、2-ビペリジンカルボン酸又は2-アゼチジンカルボン酸、ここで前記プロリン、2-ビペリジンカルボン酸及び2-アゼチジンカルボン酸は1又は2の置換基と随意置換してよく、ここで前記置換基は、臭素、塩素、フッ素、 (C_{1-5}) アルキル、 (C_{1-5}) アルコキシ、オキソ及びヒドロキシから独立して選択される；

Yは、 BF_2 、 $B(OM)_2$ 、 $-C\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-Z$ 又は $-C(OH)_2Z$ であり、

ここでMは水素又は (C_{1-5}) アルキルであり、ここで2つのM置換基は、ホウ素原

子及びそれらが付着している2つの酸素原子とともに、ホウ素原子、2つの酸素原子及び2又は3つの炭素原子を含む飽和複素環を形成していてもよく、ここで前記複素環の炭素原子の何れかは1又は2つの(C₁₋₅)アルキル基と随意置換していてよい；



又は2-オキサゾリル、2-チアゾリル、2-イミダゾリル、2-チエニル、2-フリル、2-ビロリル、5-テトラゾリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾフリル、2-ベンゾチエニル及び2-インドリルから選択された複素環であり；ここで前記複素環は1～3個の置換基と随意置換してよく、前記置換基は(C₁₋₅)アルコキシ、プロモ、クロロ、フルオロ、(C₁₋₅)アルキル、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、



(C₁₋₅)アルキルチオ、(C₁₋₅)アルキルアミノ、-CF₃、(C₁₋₄)アルキル-SO₂-、トリフルオロメチル及び(C₁₋₅)ジアルキルアミノから独立に選択され；R¹¹は、水素、フッ素、(C₁₋₅)アルキル、(C₁₋₅)ペルフルオロアルキル、アミノ(C₁₋₅)アルキル、(C₁₋₅)アルキルアミノ(C₁₋₅)アルキル、ジ(C₁₋₅)アルキルアミノ(C₁₋₅)アルキル、(C₁₋₅)アルコキシ(C₁₋₅)アルキル又はヒドロキシ(C₁₋₅)アルキルであり；

R¹²及びR¹³は、水素、(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₅)アルケニル、及びR⁷(C₂₋₄)アルキル、から独立して選択され、ここでR⁷は上記のように定義される；

但し、(a) 置換基R⁴におけるリング窒素に対するアルファ炭素はどれも、ハロゲン、酸素又は窒素置換基と直接結合されてはいけない、(b) Xが置換プロリン、2-ビペリジンカルボン酸又は2-アゼチジンカルボン酸である時は、フッ素、オキ

ソ、(C₁₋₃)アルコキシ又はヒドロキシ置換基どれも前記のプロリン、2-ビペリジンカルボン酸又は2-アゼチジンカルボン酸の窒素原子に隣接したリング炭素原子のどれにも存在しない、及び(c)式Ⅲの化合物は、nが1、R¹はフェニル、R³はフェニル(C₁₋₂)アルキル、R⁴は(R⁵E) -ここでEは酸素及びR⁵は(C₁₋₅)アルキル、Aはカルボニル、DはNH、Xはプロリン及びYはB(OM)₂である化合物として限定できないという条件つき。]で表される化合物が開示され、その具体例として、たとえば

N-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-L-アラニル-N-[(2,3-ジオキソ-3-メトキシ-1-(フェニルメチル)プロビル]-L-プロリンアミド；

N-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-L-バリル-N-[(2,3-ジオキソ-3-メトキシ-1-(フェニルメチル)プロビル]-L-プロリンアミド；

N-[(4-[[N-メチルアミノ]ビペリジン-1-カルボニル]-L-バリル-N-[(3,3,3-トリフルオロ-2-オキソ-1(S)- (フェニルメチル)プロビル]-L-プロリンアミド塩酸；

N-[(4-[[N-メチルアミノ]ビペリジン-1-カルボニル]-L-バリル-N-[(3,3,3-トリフルオロ-2-オキソ-1(S)- (フェニルメチル)プロビル]-L-プロリンアミド塩酸；

N-[(4-[[N-メチルアミノ]ビペリジン-1-カルボニル]-L-バリル-N-[(2,3-ジオキソ-3-((1-メチル)エトキシ)-1(S)- (フェニルメチル)プロビル]-L-プロリンアミド塩酸；

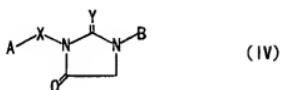
N-[(4-[[N-メチルアミノ]ビペリジン-1-カルボニル]-L-バリル-N-[(2,3-ジオキソ-3-((1-メチル)エトキシ)-1-(S)- (フェニルメチル)プロビル]-L-プロリンアミド塩酸；

N-(4-オキソビペリジン-1-カルボニル)-L-フェニルアラニル-N-[(2,3-ジオキソ-3-((1-メチル)エトキシ)-1-(S)- (フェニルメチル)プロビル]-L-プロリンアミド；と

N-[(4-[[N-メチルアミノ]ビペリジン-1-カルボニル]-L-フェニルア

ラニル-N-[3,3,3-トリフルオロー-2-オキソ-1(S)-（フェニルメチル）プロピル]-L-プロリンアミドなどがあげられている。

W096/04248 には、式 (IV)



(AおよびBは芳香族炭化水素基、この基にはハロゲン、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルカリエンジオキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、C₂₋₅アルカノイルアミノ基、C₁₋₄アルキルまたはアルケニル基でエステル化されていてもよいカルボキシル基、C₁₋₄アルキルまたはアルケニル基でエステル化されていてもよいカルボキシアルキル基、C₁₋₄アルキルまたはアルケニル基でエステル化されていてもよいカルボキシアルキルオキシ基、N-アルキルピペラジニルカルボニル基、N-アルキルピペラジニルカルボニルアルキル基、N-アルキルピペラジニルカルボニルアルキルオキシ基およびモルホリノカルボニル基から選ばれる1～3個の基が置換していてもよく；Xはスルホニル基またはカルボニル基；Yは酸素原子または硫黄原子を示す。) で表されるイミダゾリジン誘導体が示されており、その具体例として、たとえば

3-(3-メトキシカルボニルベンゼンスルホニル)-1-フェニル-イミダゾリジン-2,4-ジオン、

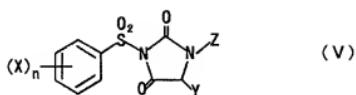
3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-1-フェニルイミダゾリジン-2,4-ジオン、

3-(3,4-ジメチルベンゼンスルホニル)-1-(3,4-ジメチルフェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン、

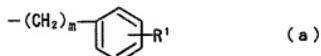
3-(4-アリルオキシカルボニルベンゼンスルホニル)-1-(3,4-ジメチルフェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオンおよび

1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-ナフチルスルホニル)イミダゾリジン-2,4-ジオンなどが記載されている。

特開平9-31061号には、式(V)



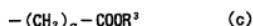
(式中、Xはハロゲン原子、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数1～4の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、nは0～5の整数を示し、Yは基(a))



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基または炭素数1～4の低級アルコキシ基を示し、mは0、1または2を示す)または基(b)



(式中、R²は水素原子または炭素数1～4の低級アルキル基を示し、pは1または2を示す) 詳しくは基 (c)



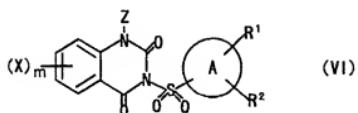
(式中、R³は水素原子または炭素数1～4の低級アルキル基を示し、qは1または2を示す)を示し、Zは水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数7～10のアラルキル基、炭素数2～5の低級アルキルオキシカルボニル基を示す。)で表されるヒダントイン誘導体が示され、その具体例として、たとえば

(5R)-5-ベンジル-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)イミダゾリジン

－2, 4-ジオン、および

(5R)-5-ベンジル-3-(3, 4-ジメチルベンゼンスルホニル)イミダゾリジン-2, 4-ジオンなどが記載されている。

W097/11941 には、式 (VI)



(式中、環Aはベンゼン環、ピリジン環、ピロール環またはピラゾール環を示し、mは0、1または2を示し、Xは水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数7～12のアラルキルオキシ基を示すか、またはXはその置換するベンゼン環と一緒にになってナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示し、R¹およびR²は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基、ニトロ基、シアノ基、ピラゾリル基、テトラゾリル基、炭素数1～4の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシル基またはハロゲン原子、モルホリノ基、フェニルビペラジニル基および炭素数1～4の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシル基からなる群から選ばれた1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルコキシ基を示すか、または環Aがベンゼン環の場合、R¹およびR²はその置換するベンゼン環と一緒にになってナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示し、Zは、水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数2～5のアルケニル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基、炭素数1～4の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシメチル基、1級または2級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基、置換されていてもよいアリールカルボニルメチル基、または置

換されていてもよいアラルキルオキシメチル基を示す。) で表されるキナゾリン誘導体が開示されており、その具体例として、たとえば

〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸アニリド、

〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸4-ヒドロキシアニリド、

〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸3-ピリジンアミド、

〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸4-ピリジンアミド、

〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸2-ピリジンアミド、

3- {〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕アセチルアミノ} -N-エチルピリジニウムアイオダイド、

〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸5-インドールアミド、

3- {〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕アセチルアミノ} -(N-t-ブトキシカルボニルメチルピリジニウム) プロマイド、

3- {〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕アセチルアミノ} -N-カルボキシメチルピリジニウムプロマイド、

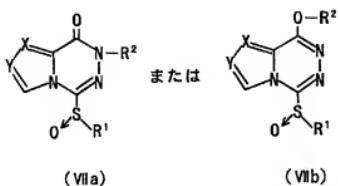
3- {〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕アセチルアミノフェノキシリノ酸、

7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-1-(3-ピリジルメチル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン、

〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キ

ナゾリンジオン-1-イル] 酢酸4-クロロアニリドなどが示されている。

EP 0713876 には、式 (VIIa) または (VIIb) 、



〔式 (VIIa) 中、XがC—CH₃、YがNを表すときは、R¹は低級アルキル基、ハロゲン原子1個で置換されたベンジル基を表し、R²は低級アルキル基、ハロゲン原子1個で置換されたベンジル基、低級アルコキシカルボニルメチル基を表す。式 (VIIb) 中、XがN、YがCHを表すとき、XがCH、YがCHを表すとき、及びXがC—CH₃、YがNを表すとき、R¹は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、フェニル低級アルキル基、あるいはフェニル環上が低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、ハロ低級アルキル基の何れか1種で置換されたベンジル基を表し、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルメチル基、フェニル低級アルキル基、或いはフェニル環上が低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、ハロ低級アルキル基の何れか1種で置換されたベンジル基を表す。〕で表される化合物が記載され、その具体例として、たとえば

5-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-ヒドロキシミダゾ[1,2-d][1,2,4]トリアジン、

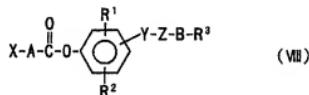
8-(4-クロロベンジルオキシ)-5-(4-クロロベンジルスルフィニル)イミダゾ[1,2-d][1,2,4]トリアジン、

8-(4-メチルベンジルオキシ)-5-(4-メチルベンジルスルフィニル)イミダゾ[1,2-d][1,2,4]トリアジン、

8-(3-クロロベンジルオキシ)-5-(3-クロロベンジルスルフィニル)イ

ミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン、
 1-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-メチルイミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン、
 2-(4-クロロベンジル)-4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-メチルイミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H)-オン、
 5-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-エトキシカルボニルメチルオキシイミダゾ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン、
 4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-1-(エトキシカルボニルメチルオキシ)-8-メチルイミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン、および
 2-エトキシカルボニルメチル-4-(4-クロロベンジルスルフィニル)-8-メチルイミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H)-オン
 などが記載されている。

特開昭10-87567には、式 (VII)



〔式中、R¹及びR²は同一又は異なって水素原子、ヒドロキシル基又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基を、Xはそれぞれ置換されていてもよい環状炭化水素基若しくは複素環基を、Aは結合手又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキレン基若しくはイミノ基を、Yはカルボニル基、スルホニル基又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキレン基若しくはイミノ基を、Zはそれぞれ置換されていてもよいフェニレン基、2価の複素環基若しくはイミノ基を、Bは結合手、低級アルキレン基又はフェニレン基を、R³はアシル基又はエステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表される化合物又はその塩が示されており、その具体例として、たとえば

1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-4-ビペリジンカルボン

酸、

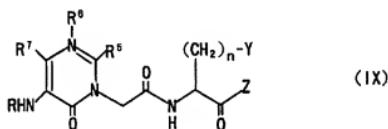
(S)-2-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、

(S)-1-[4-(3-インドリルアセトキシ)ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボン酸および

(S)-1-[4-[3-(2-メチル)インドリルアセトキシ]ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボン酸

などがあげられている。

WO96/33974 には、式 (IX)



[式中、Rは水素、-CHO、-CONH₂、-COR¹、-COOR¹、-CONHOR¹、-CONHR¹、-CONR¹R¹、-CONHSO₂R¹、-COSR¹、-COCOR²、-COCOOR²、-CONHCOOR²、-COCONR³R⁴、-CSXR¹、-SO₂WR¹、-SO₂NR¹R¹’または-SO₂E (上記式中、R¹、R¹’は同一または異なるてもよくそれぞれ独立してアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを示し、R²、R³、R⁴は同一または異なるてもよくそれぞれ独立して水素、アルキルまたはアリールアルキルを示し、また-NR³R⁴は一緒にになってヘテロサイクルを示してもよく、Xは直接結合、-NH-、-O-または-S-を示し、Wは直接結合、-NH-、-NHC(=O)-または-NHCONH-を示し、Eは水酸基またはアミノ基を示す)を示し、

R⁵、R⁶、R⁷は同一または異なるてもよくそれぞれ独立して水素またはアルキルを示すか、またはR⁵、R⁶、R⁷のうち1つはアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニ

ルを、残りは水素を示し、Mは炭素または窒素を示し、但し、Mが窒素である場合はR⁶は存在せず、Yはシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、Zは-CF₂R⁸、-CF₂CONR⁹R¹⁰、-CF₂COOR⁹、-COOR⁹または-CNR⁹R¹⁰ (R⁸は水素、ハロゲン、アルキル、バーフルオロアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを、

R⁹、R¹⁰は同一または異なっていてもよくそれぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロアリールアルケニルを示し、また-NR⁹、R¹⁰は一緒になってヘテロサイクルを示してもよい)を示し、

nは0または1を示す。なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクル、ヘテロサイクルアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。)で表される複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩。

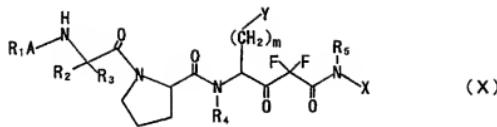
が開示されており、その具体例としては、たとえば

2-〔5-アミノ-2-(3,5-ジアミノフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル〕-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロー-2-オキソプロピル)アセタミドおよび

2-(5-ヒドロキシスクシニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジル)-N-(1-ベンジル-3,3,3-トリフルオロー-2-オキソプロピル)アセタミド

などが開示されている。

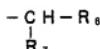
特開平 9-124691には、式 (X)



〔式中、Xは、



または



〔式中、Z₁、Z₂は同一または異なって水素、水酸基、-COR₈により表される基、-COR₈により表される基で置換されていてもよいアルキル、または-SO₂R₈により表される基を示し、

R₆、R₇は同一または異なって水素、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-COR₈により表される基または-COR₈により表される基で置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを示し、但し、R₆、R₇は同時に水素を示さず、かつR₆、R₇のいずれか一方または両方が-COR₈により表される基で置換されたヘテロサイクルである場合、当該ヘテロサイクルのヘテロ原子ではR₆、R₇と結合する炭素原子と結合せず、またはR₆とR₇とが一緒になって-COR₈により表される基で置換されていてもよい炭素数4~6メチレン鎖を示してもよく、B環は、芳香環を示す〕により表される基を示し、

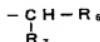
R₁は-COR₈により表される基で置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロア

リール、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを示し、

R₂、R₃は同一または異なって水素、または-COR₈により表される基で置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールまたはアリールアルキルを示し、またはR₂とR₃とが一緒になって-COR₈により表される基で置換されていてもよい炭素数4～6のメチレン鎖を示してもよく、

R₄は水素またはアルキルを示し、

R₅は水素またはアルキルを示し、またはXが



の場合、R₆と一緒にになって炭素数2～4のメチレン鎖を示してもよく、

R₈は水酸基、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールオキシまたはアリールアルコキシを示し、Yはシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、

mは0または1～3の整数を示し、かつAはカルボニルまたはスルホニルを示す]で表されるペプチド化合物またはその薬理学上許容されうる塩が示されており、その具体例としては、たとえば

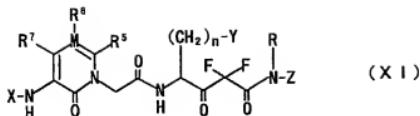
N-[4(S)-[N-[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-バリル-L-ブロリル]アミノ]-2,2-ジフルオロー-3-オキソ-5-フェニルバレリル]グリシン、

3-[N-[4(S)-[N-[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-グルタミル-L-ブロリル]アミノ]-2,2-ジフルオロー-3-オキソ-5-フェニルバレリル]アミノ]安息香酸および、

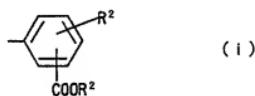
3-[N-[4(S)-[N-[N-(フェニルスルホニル)-L-グルタミル-L-ブロリル]アミノ]-2,2-ジフルオロー-3-オキソ-5-フェニルバレリル]アミノ]安息香酸

などが挙げられる。

特開平10-7661には、式(XI)



[式中、Xは $-COOR^1$ 、 $-(CH_2)_mCOOR^1$ または $-CO(CH_2)_mCOOR^1$ （ R^1 は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを、mは1、2または3を示す）を示し、Zは $-(CH_2)_rCOOR^2$ または式(i)



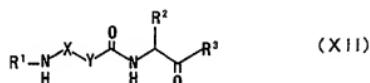
[式中、 R^2 は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを、 R^3 は水素、アルキル、アルコキシまたはハロゲンを、rは1、2または3を示す）で表される基を示し、Rは水素またはアルキルを示し、 R^5 、 R^6 、 R^7 は同一または異なっていてもよくそれぞれ独立して水素またはアルキルを示すか、または R^5 、 R^6 、 R^7 のうち1つはアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを、残りは水素を示し、Mは炭素または窒素を示し、但し、Mが窒素である場合は R^8 は存在せず、Yはシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、nは0または1を示す。なお、上記基のうちアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]で表される複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容され得る塩が記載されており、その具体例としては、たとえば

2-[1,6-ジヒドロ-5-ヒドロキシスクシニルアミノ-2-(3-メチルフェニル)-6-オキソ-1-ビリミジニル]-N-[1-ベンジル-3,3-ジフルオロ-2-オキソ-3-[N-(カルボキシメチル)カルバモイル]プロピル]アセタミドおよび

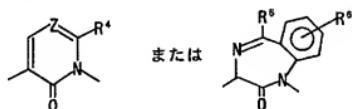
2-[1,6-ジヒドロ-5-ヒドロキシスクシニルアミノ-2-(3-メチルフェニル)-6-オキソ-1-ビリミジニル]-N-[1-ベンジル-3,3-ジフルオロ-2-オキソ-3-[N-(3-カルボキシフェニル)カルバモイル]プロピル]アセタミド

などがあげられている。

特開平10-53579号には式 (XII)



(式中、R¹は水素またはアミノ保護基；R²はアル(低級)アルキル基；R³は1個もしくはそれ以上のハロゲンで任意に置換された低級アルキル基、カルボキシル基、または保護されたカルボキシル基；Xは次式で表わされる基



(式中、R⁴、R⁵は、1個もしくはそれ以上のハロゲン、低級アルコキシ、またはフェニルで任意に置換されたアリール基；またはシクロ(低級)アルキル基；R⁶は水素または低級アルキル基；Zは-N=または-CH=をそれぞれ示す。)；Yは低級アルキレン基；をそれぞれ意味する。)で表される化合物およびその塩

が記載されており、その具体的化合物としては、たとえば

2-[(5-[(ペニジルオキシカルボニル)アミノ]-2-(4-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ビリミジニル]-N-[2-(4,4,4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル)ブチル]アセトアミド、

2-[(5-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-1,6-ヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル)-N-[(2-(4,4,4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル)ブチル)アセトアミド、

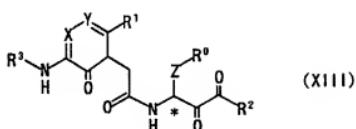
2-[(5-アミノ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ビリミジニル)-N-(2-(4,4,4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル)ブチル)アセトアミド

2-(5-アミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-2-フェニル-1-ビリミジニル)-N-(2-(3-メトキシカルボニル-3-オキソ-1-フェニル)ブチル)アセトアミドおよび

2-(3-アミノ-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル)-N-(2-(4,4,4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル)ブチル)アセトアミド

などが例示されている。

W0/98/09949 には、式 (XIII)



〔式中 R^0 はフェニル基であり、その環上には下記に定義される基 A から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある（基 A；基 A はハロゲン、ニトロ、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲノ置換低級アルキル基を示す。）。

R^1 は(i)アリール、(ii)ヘテロアリールまたは(iii)C₁₋₆の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基であり、それぞれ独立に、基Aについて定義された置換基を1つまたはそれ以上有することがある；または R^1 は前記(i)～(iii)の基上にOR_a、COOR_a、CONR_bR_c、NR_bR_c、NR_bCHO、NR_bCOR_a、SO₂OR_a、SO₂R_a、CONR_bSO₂R_aおよびP(0)(OR_a)₂よりなる基Bから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある（この中で、R_a～R_cは独立に水素、低級アルキルまたは置換低級アルキル；またはR_a～R_cは独立にアリール（C₁₋₇）アルキル、ヘテロアリール（C₁₋₇）アルキル、アリールおよびヘテロアリールであり、これらの内、アリールまたはヘテロアリールの環上には前記に定義された基Aから選択される1つまたはそれ以上、通常1ないし3個の置換基を有する事がある。また置換低級アルキルは置換基としてハロゲン、ニトロ、水酸基から選ばれる原子または基を1ないし3個有する。）；あるいは R^1 は前記(i)～(iii)の基上に下記に定義される環状基Gを、置換基として1つまたはそれ以上有する場合がある（環状基G；環状基Gは酸素原子または窒素原子を1ないし3の範囲で含む5または6員環からなる複素環基を示し、置換基を有していても良い。）。

R^2 は(C₁₋₈)アルキル、アリール(C₁₋₇)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₇)アルキル、アリール；または R^2 は前記に定義された基Bもしくは基Bを置換基として有する(C₁₋₈)アルキル；あるいは前記に定義された環状基Gを置換基として有する(C₁₋₈)アルキルを示す。

R^3 は水素；または R^3 は(i)D(CH₂)₀₋₃CO、(ii)D-CO-E-COあるいは(iii)D-SO₂-E-COであるアシル基、；または R^3 はD(CH₂)₀₋₃SO₂あるいはD-CO-E-SO₂であるスルホニル基（ここで基Dは水素、C₁₋₆の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、アリール基、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲノ低級アルコキシ、アミノ、低級アルコキシアミノ、ハロゲノ低級アルキルアミノ、R_aR_bN、R_aR_bN-O、R_aO、R_a、R_aOCO、R_aR_bNCO、R_aSO₂NR_b、R_aS、および前記に定義された環状基Gを示す。

また基Eは炭素数1ないし6の2価の架橋基を示す。）；または R^3 は基R_aR_bNCOで示されるウレア基；または R^3 は、R_aR_bN-CSで示されるチオウレア；または R^3 はR_aである。

XおよびYは、それぞれ独立に窒素原子または炭素原子を示し、R_a～R_cで表される基で置換されていてもよい。

Zはポリメチレン基を示し、ポリメチレン基上の水素原子は独立にR_a、R_bで置換されていてもよい。] で示されるアセトアミド誘導体が開示されており、その具体例として、たとえば

2-(5-アミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-[2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)]ヘキシリアセトアミド・2HCl、

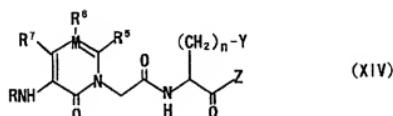
2-(6-オキソ-2-フェニル-5-(4-ビリジルメチルオキシカルボニルアミノ)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-[2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)]ヘキシリアセトアミド、

2-(5-ホルミルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-[2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)]ヘキシリアセトアミド、および

2-(5-ベンジルアミノスルホニルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-[2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)]ヘキシリアセトアミド

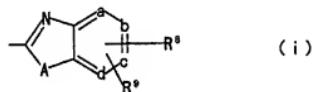
などが例示されている。

さらに WO98/18794 には、式 (XIV)



[式中、Rは水素原子、アルキル、-COH、-CONH₂、-COR¹、-COOR¹、-CONHOR¹、-CONHR¹、-CONR¹R^{1'}、-CONHSO₂R¹、-COSR¹、-COCOR²、-COCOOR²、-CONHCOOR²、

-COCONR³R⁴、-CSXR¹、-SO₂WR¹、-SO₂NR¹R^{1'} または -SO₂E (上記式中、R¹、R^{1'} は同一または異なるっててもよくそれぞれ独立してアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルを示し、R²、R³、R⁴は同一または異なるっててもよくそれぞれ独立して水素原子、アルキルまたはアリールアルキルを示し、また -NR³R⁴ は一緒になってヘテロサイクルを示してもよく、Xは単結合、-NH-、-O- または -S- を示し、Wは単結合、-NH-、-NHCO-、-NHC00- または -NHCONH- を示し、Eは水酸基またはアミノを示す) を示し、R⁵、R⁶、R⁷は同一または異なるっててもよくそれぞれ独立して水素原子またはアルキルを示すか、またはR⁵、R⁶、R⁷のうち1つはアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを、残りは水素原子を示し、Mは炭素原子または窒素原子を示し、但し、Mが窒素原子である場合はR⁶は存在せず、Yはシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、Zは式 (i)



式 (ii)



または式 (iii)



[式中、R⁸、R⁹は同一または異なっていてもよくそれぞれ独立して水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、-NR¹⁰R^{10'}、-NHSO₂R¹⁰、-OR¹⁰、-COOR¹⁰、-CONHSO₂R¹⁰または-CO NR¹⁰R^{10'} (R¹⁰、R^{10'}は同一または異なっていてもよくそれぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはトリフルオロメチルを示し、また-NR¹⁰R^{10'}は一緒になってヘテロサイクルを示してもよい)を示し、Aは-0-、-S-または-NR¹²- (R¹²は水素原子、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示す)を示し、a、b、c、dはすべて炭素原子であるか、またはいずれかひとつが窒素原子で残りが炭素原子を示す]で表される基を示し、nは0または1を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクル、ヘテロサイクルアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]で表される複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容される塩が示されている。

本発明においては、有効成分としてキモスタチンおよび上記式(I)～(XIV)の化合物ならびにそれらの塩などが用いられる。塩としては、医薬上又は薬理学上許容される塩が用いられ、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基、トリメチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N、N-ジベンジルエチレンジアミン等の有機塩基、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸、アルギニン、リジン、オルニチン、アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸との塩が挙げられる。

本発明の予防または治療剤は、所望により医薬上許容される担体または賦形剤と合

して、所望の成分を混合、溶解するような公知の製剤技術に従って、自体公知の剤型に調製できる。上記剤型のうち、ヒトに経口的に投与される剤型としては、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤および液剤等が挙げられる。剤型が粉末、顆粒、錠剤等として処方される場合、固体組成物を処方するに好適な任意の製薬担体、例えば賦形剤（澱粉、ブドウ糖、果糖、白糖等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、崩壊剤（澱粉、結晶セルロース等）、結合剤（澱粉、アラビアゴム等）等を用いることができ、コーティング剤（ゼラチン、白糖等）でコーティングされてもよく、腸溶性フィルムコーティング基剤（フタル酸ヒドロキシプロメチセルロース、メタアクリル酸コポリマー、セラック等）でコーティングされ腸で溶解する形態となっていてもよい。また、剤型がシロップや液剤として処方される場合、例えば安定剤（エデト酸ナトリウム等）、懸濁化剤（アラビアゴム、カルメロース等）、矯味剤（単シロップ、ブドウ糖等）、芳香剤等を適宜に選択して使用することができる。非経口的に処方される剤型としては、注射剤、坐剤等が挙げられる。注射剤として処方される場合、例えば溶剤（注射用蒸留水等）、安定化剤（エデト酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、グリセリン、マンニトール等）、pH調整剤（塩酸、クエン酸、水酸化ナトリウム等）、懸濁化剤（メチルセルロース等）を用いることができる。

眼局所用投与用の剤型としては、水性懸濁点眼液、水溶液、ゲル剤、乳剤等の水性点眼剤とすることができます。また油性点眼液等の非水性点眼剤や、眼軟膏、さらに持続性ないし徐放性点眼剤とすることもできる。

点眼剤には、例えば溶剤（生理食塩水、精製水等）、キレート剤（エデト酸ナトリウム、クエン酸等）、酸化防止剤（亜硫酸およびその塩）、乳化剤（ポリビニルピロリドン等）、懸濁化剤および／または増粘剤（ヒドロキシプロピルメチセルロース、メチルセルロース等のセルロース類、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー等の高分子化合物等）、界面活性剤（ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の非イオン界面活性剤等）、保存剤（塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の第4級アンモニウム塩、パラベン類、クロロブタノール等）、緩衝剤（ホウ酸、ホウ砂、酢酸ナトリウム、クエン酸緩衝剤、リン酸

緩衝剤等)、等張化剤(塩化ナトリウム、グリセリン、マンニトール、ソルビトール等)、pH調整剤(塩酸、水酸化ナトリウム等)等公知の化合物を適宜に選択して使用することができる。また、眼軟膏には、ワセリン、ラノリン等の軟膏基剤等を用いることができる。

本発明の眼循環障害に起因する疾患の予防または治療剤は、とりわけ網膜絡膜疾患および緑内障の予防または治療に有用である。網膜絡膜疾患としては、例えば網膜血管閉塞症、網膜静脈周囲炎、イールス病、虚血性眼症候群および網膜細動脈瘤等の網膜血管異常、高血圧および腎疾患並びに血液疾患による網膜症、糖尿病網膜症、網膜色素上皮症、網膜ジストロフィ、黄斑ジストロフィ、網膜絡膜萎縮、網膜絡膜症、黄斑変性、黄斑浮腫、網膜色素上皮剥離、網膜剥離、変性網膜分離症、網膜芽細胞種、網膜色素上皮腫瘍、視神經乳頭毛細血管腫等の腫瘍、虚血性視神経症等の視神経症、うっ血乳頭、乳頭浮腫等の乳頭腫脹等が挙げられる。緑内障としては、例えば開放隅角緑内障、低眼圧緑内障、閉塞隅角緑内障等の緑内障、視野変化の伴う高眼圧症等が挙げられる。

本発明の予防または治療剤の投与量は、有効成分であるキマーゼ阻害剤の種類、対象となる疾患、症状、投与対象、投与方法等により異なり、特に限定するものではないが、たとえば式(IV)の化合物またはその塩の一回あたりの投与量は、経口投与では通常1~1000mg、好ましくは10~500mg、注射剤では通常0.1~300mg、好ましくは1~150mg投与することにより、所望の効果が得られる。また、局所的に使用する場合には、通常0.001~1.0w/v%、好ましくは0.01~0.5w/v%に調製した点眼液を、1回20~50μl、1日5~6回程度点眼するのがよい。

本発明の予防または治療剤は、本発明の目的を損なわない限り、キマーゼ阻害剤に加えて他の薬剤を併用することもできる。併用できる他の薬剤としては、例えばワーファリンカリウム、ウロキナーゼ、アスピリン等の抗凝血薬、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム等の血管強化・止血剤、カリジノゲナーゼ、ペントキシフィリン、塩酸サルボグレート、ニコチニン酸トコフェロール等の抹消循環改善剤、ベタメサゾン、デキサメタゾン、ブレドニゾロン等の副腎皮質ステロイド剤、セラベプターゼ、スト

レブトキナーゼ・ストレブトドルナーゼ等の消炎酵素剤、 β 遮断薬、マンニトール、アセタゾラミド等の抗緑内障剤、抗プロスタグランジン剤等が挙げられる。

図面の簡単な説明

第1図は、家兎視神經乳頭における血流量の変化を示したものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明を以下の実施例および試験例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

実施例1

錠剤

3-(4-クロロベンゼンスルホニル) -1-

フェニルイミダゾリジン-2,4-ジオン	200 mg
乳糖	80 mg
デンプン	17 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 mg
結晶セルロース	10 mg

以上の成分を1錠分の材料として、常法により錠剤を成形した。この錠剤は必要に応じて通常用いられる腸溶性剤皮（例えばフタル酸ヒドロキシプロピルメチセルロース等）、糖衣およびフィルム（例えばエチルセルロース等）でコーティングしてもよい。

実施例2

カプセル剤

3-(4-クロロベンゼンスルホニル) -1-

フェニルイミダゾリジン-2,4-ジオン	100 mg
マンニット	75 mg

デンブン	17 mg
ステアリン酸カルシウム	3 mg

以上の成分を1カプセル剤の材料として均一に混合し、常法により顆粒状とし、硬カプセルに充填した。この充填する顆粒は必要に応じて通常用いられる腸溶性剤皮（例えばフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、糖衣およびフィルム（例えばエチルセルロース等）でコーティングしてもよい。

実施例 3

懸濁注射剤

3-（4-クロロベンゼンスルフォニル）-1-	
フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン	5 mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	500 mg
注射用蒸留水	全量 100 ml

以上の成分を常法により無菌的に混和して懸濁注射剤とした。

実施例 4

点眼剤

3-（4-クロロベンゼンスルフォニル）-1-	
フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン	1.0 g
リン酸2水素ナトリウム・2水和物	0.1 g
ポリソルベート80	0.1 g
塩化ナトリウム	0.9 g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量 100 ml

以上の成分を常法により混和して懸濁点眼剤とした。

試験例 1

ウサギ視神經乳頭の血流量に対する作用

試験方法

雄性有色家兎（体重約2kg）6羽を用いた。家兎に0.5%フェニレフリン-0.5トロピカミド（ミドリンP、参天製薬株式会社製）を点眼し散瞳させた後、視神経乳頭の表在血管を避けた部位の血流量をレーザースペックル末梢循環解析機により測定した。血流量の初期値を測定した後、家兎の片眼に実施例4の点眼剤、反対眼には基剤を50μlずつ点眼した。血流量の測定は点眼後30分間隔で3時間まで経時的に行った。

試験結果

その結果を第1図に示した。なお、第1図において、縦軸はレーザースペックルでの血流量の相対値 (square blur rate) の初期値を100%としたときの値を、横軸は点眼剤または基剤点眼後の時間を示す。また、

- は、実施例4の点眼剤を点眼した眼の平均値±標準偏差を、
- は、基剤を点眼した眼の平均値±標準偏差を、
- *は、: Paired t-test 法による基剤を点眼した眼に対する有意差, $p < 0.05$ を、
- **は、Paired t-test 法による基剤を点眼した眼に対する有意差, $p < 0.01$ をそれぞれ示す。

実施例4の点眼剤を点眼した眼では、視神経乳頭部での血流増加が認められ、その効果は点眼30、60、90分後において対照眼に比し有意であった。

以上の結果は本発明の有効成分であるキマーゼ阻害剤が眼循環障害を改善することを示している。

産業上の利用可能性

本発明の眼循環障害による疾患の予防または治療剤は、例えば網膜血管閉塞症、網膜静脈周囲炎、イールス病、虚血性眼症候群および網膜細動脈瘤等の網膜血管異常、高血圧および腎疾患並びに血液疾患による網膜症、糖尿病網膜症、網膜色素上皮症、網膜ジストロフィ、黄斑ジストロフィ、網脈絡膜萎縮、網脈絡膜症、黄斑変性、黄斑浮腫、網膜色素上皮剥離、網膜剥離、変性網膜分離症、網膜芽細胞種、網膜色素上皮

腫瘍、視神経乳頭毛細血管腫等の腫瘍、虚血性視神経症等の視神経症、うっ血乳頭、乳頭浮腫等の乳頭腫脹、開放隅角緑内障、低眼圧緑内障、閉塞隅角緑内障等の緑内障、視野変化の伴う高眼圧症等の予防または治療に有用である。

請 求 の 範 囲

1. キマーゼ阻害剤を有効成分として含有してなる眼循環障害に起因する疾患の予防または治療剤。
2. キマーゼ阻害剤が、ヒト・キマーゼ阻害剤である請求の範囲第1項記載の予防または治療剤。
3. 眼局所投与の剤型である請求の範囲第1項記載の予防または治療剤。
4. 眼循環障害に起因する疾患が網脈絡膜疾患および緑内障から選択される疾患である請求の範囲第1項または第2項に記載の予防または治療剤。

1/1

第 1 図

